



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

**Diabetes Mellitus pós Doença Celíaca.
Considerações a propósito de um caso
clínico.**

Margarida Montanha Rebelo

Julho'2017



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Diabetes Mellitus pós Doença Celíaca. Considerações a propósito de um caso clínico.

Margarida Montanha Rebelo

Orientado por:

Professora Doutora Ana Isabel Lopes

Julho'2017

Resumo

A Doença Celíaca e a Diabetes Mellitus tipo 1 são duas patologias do foro auto-imune que ocorrem com reconhecida frequência em idade pediátrica. Embora inicialmente estudadas individualmente, permitindo os contributos da investigação básica e clínica uma maior compreensão da sua etiopatogénese, fisiopatologia e tratamento, recentemente tem-se assistido a um interesse crescente da sua abordagem integrada.

De facto, tem sido reportada uma elevada prevalência e incidência da co-ocorrência destas duas patologias, sobretudo da ocorrência de Doença Celíaca (maioritariamente assintomática) no contexto da Diabetes Mellitus Tipo I, o que não surpreenderá face à reconhecida agregação da patologia auto-imune.

A par da sua caracterização clínica, tanto na criança como no adulto e respectivo impacto na qualidade de vida, foram elucidados ou sugeridos alguns mecanismos genéticos e etiopatogénicos comuns subjacentes. Entre outras implicações potenciais de uma adequada caracterização da associação destas duas entidades, será possível fundamentar futuramente uma adequada estratégia de rastreio e de abordagem, na perspectiva de custo-benefício.

Apresenta-se um caso clínico ilustrativo da expressão clínica da co-ocorrência da Doença Celíaca e da Diabetes Mellitus tipo 1 em idade pediátrica (tendo a particularidade menos comum da ocorrência inicial da Doença Celíaca seguida do diagnóstico de Diabetes Mellitus), com subsequente revisão da literatura, comentando-se os seus aspectos mais relevantes.

Palavras-chave: Doença Celíaca, Diabetes Mellitus tipo 1, dieta sem glúten, rastreio.

Abstract

Celiac Disease and Diabetes Mellitus type 1 are two auto-immune diseases that frequently co-occur in the pediatric population. Though initially studied as separate entities, they have recently been addressed collectively, with clinical and basic investigation allowing for a better understanding of its etiopathogenesis, physiopathology and treatment. Thus, an integrated approach is increasingly recognized as relevant.

In fact, a high prevalence and incidence has been reported, concerning the co-occurrence of both diseases, particularly the occurrence of Celiac Disease (mostly asymptomatic) in diabetic patients. This is not surprising, considering that auto-immune pathology tends to appear in multiple complex associations.

Besides the characterization of their clinical expression and impact in the quality of life, both in children and adults, some common genetic and etipathogenic mechanisms have been unmasked. Amongst other potential implications of a thorough comprehension of these two diseases, a screening strategy and a cost-effective approach of the association(s) may be achieved.

This paper describes an illustrative clinical case, concerning the co-occurrence of Celiac Disease and Diabetes Mellitus type 1 at paediatric age (with the less common peculiarity of Celiac Disease appearing first) and respective literature review, further emphasizing its most relevant features.

Key words: Celiac disease, Diabetes Mellitus 1, Gluten free diet, screening.

Índice

Resumo	1
Siglas e Abreviaturas	4
Introdução.....	5
1. Considerações gerais sobre a Doença Celíaca	5
2. Considerações gerais sobre a Diabetes Mellitus tipo 1.....	7
3. Associação DC-DM1	9
Caso clínico	13
Discussão	17
1. Aspectos fisiopatológicos e idade de aparecimento das patologias	17
2. Dieta e impacto na qualidade de vida	18
3. Papel do Rastreio e algoritmo de abordagem	20
Comentário final.....	22
Agradecimentos	23
Bibliografia	24
Anexos	28

Siglas e Abreviaturas

Anti-TTG – Anticorpos anti-transglutaminase

APC- Células apresentadoras de antígenos

DC – Doença Celíaca

DC-DM1 – Associação entre Doença Celíaca e Diabetes Mellitus tipo 1 (ordem irrelevante ou com aparecimento prévio da DC)

DGP – Péptidos deaminados da gliadina

DM1 – Diabetes Mellitus tipo 1

DM1-DC – Associação entre Diabetes Mellitus tipo 1 e DC (com diagnóstico de DM1 prévio)

EDA – Endoscopia digestiva alta

EMA – Anticorpos anti-endomísio

ESPGHAN - European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

GAD - Descarboxilase do Ácido Glutâmico

GFD – Dieta sem glúten

HLA – *Human Leucocyte Antigen*

Introdução

1. Considerações gerais sobre a Doença Celíaca

A Doença Celíaca (DC) é definida como uma doença sistémica imuno-mediada, desencadeada pelo glúten. Caracteriza-se pela presença de uma combinação variável de manifestações clínicas dependentes do glúten, associada a anticorpos específicos CD, haplótipo HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 e enteropatia [1]. Os anticorpos específicos CD incluem auto-anticorpos-antiTTG, anticorpos-EM e anticorpos-DGP. A DC começou por ser caracterizada inicialmente no plano histológico, constatando-se a inflamação mucosa, atrofia vilositária e hiperplasia das criptas, ocorrendo como consequência da exposição ao glúten e prolaminas relacionadas; atualmente, devido ao desenvolvimento de marcadores séricos cada vez mais sensíveis e específicos, o diagnóstico baseia-se previamente na sua positividade, corroborada pela histologia [1,2]. As alterações histopatológicas têm gravidade variável, podendo ser descontínuas (*patchy*) ao longo do intestino delgado. Não são, no entanto, patognomónicas de DC e podem ser encontradas em outras enteropatias.

A DC afecta indivíduos geneticamente predispostos, existindo uma variedade de genes cuja presença se admite que possa predispor a uma susceptibilidade aumentada para o desencadeamento desta reacção imunológica à presença do glúten. De entre estes, destacam-se os haplótipos HLA-DQ2 e DQ8, que embora presentes em cerca de 30 % da população caucasóide, são um dos requisitos genético para a ocorrência de DC (elevado valor preditivo negativo, excluindo o diagnóstico de DC se ausentes) [1, 3].

É importante referir que a DC difere, fisiopatologicamente, de alergias alimentares (incluindo a alergia ao trigo), que são mediadas por imunoglobulinas da classe IgE. Glúten é o termo comumente utilizado para o complexo de proteínas - insolúveis em água e encontradas sobretudo, no trigo, cevada e centeio - denominadas prolaminas, que incluem gliadinas e gluteninas. Estas são, naturalmente, mal digeridas no intestino humano, atravessando o intestino intactas, sendo posteriormente deaminadas pela enzima TTG. O resultado da acção desta enzima são produtos com uma grande afinidade para a ligação a moléculas HLA-DQ2 e HLA-DQ8, presentes na superfície de células apresentadoras de antígenos (APC). Ao dar-se a ligação dos produtos da deaminação às APC, há uma activação de células T-CD4 específicas, que despoletam a acção das células T-helper tipo 1, com consequente desencadeamento da inflamação, originando os fenómenos histopatológicos acima referidos – inflamação da mucosa, atrofia vilositária e hiperplasia das criptas. Simultaneamente, as células T-helper tipo 2 originarão uma resposta imune, local e sistemicamente – com produção de anticorpos anti-TTG e anti-gliadina, que perpetuam os sintomas

da doença [4]. A intervenção terapêutica na DC inclui a evicção total do glúten na dieta, ao longo da vida, associando-se à remissão clínica, laboratorial (negativação dos marcadores) e histológica, e à prevenção de complicações a curto e a longo prazo.

Os sintomas clássicos aparecem entre os 6 e os 24 meses de idade, após a introdução de glúten na dieta. Nas formas clássicas (paradigma de síndrome de má-absorção) incluem diarreia crónica, anorexia, distensão abdominal com repercussão estatura-ponderal e nutricional. Nos últimos anos, tem-se assistido a um aumento de formas oligossintomáticas, de expressão mais tardia, incluindo, entre outras, anemia ferropénica refractária à terapêutica com ferro oral, atraso pubertário, ou por exemplo manifestações não gastrointestinais, tais como osteopénia, alterações reprodutivas ou dermatite herpetiforme [1,5]. A não evicção do glúten, inclusive em casos assintomáticos (com alterações histológicas), poderá ter consequências adversas, quer no plano nutricional, quer ao nível de um risco acrescido de ocorrência de outras doenças, incluindo auto-imunes, ou de neoplasias do tubo digestivo, como o linfoma intestinal.

A DC é considerada frequente, ocorrendo em cerca de 0.5-1% da população ocidental [6, 7]. Na criança, estudos recentes sugerem uma prevalência de DC estimada entre 1% e 5.5%, com a incidência mais baixa no Japão e a mais alta na população Sahrawi [8]. Os estudos mais recentes têm revelado um aumento da sua incidência, em parte associada ao seu maior reconhecimento, com a utilização de testes serológicos mais sensíveis e específicos. Por outro lado, a disponibilidade destes testes e a utilização generalizada da EDA veio, na verdade, tornar mais complexo o diagnóstico da doença – identificando indivíduos com graus diferentes de alterações histopatológicas e não correspondentemente, de sintomatologia, condicionando uma alteração da definição desta patologia. Estabeleceram-se, assim, categorias como DC silenciosa e DC potencial, cuja história natural ainda não é completamente compreendida. A DC silenciosa implica a ausência de sintomatologia, na presença de anticorpos positivos e de atrofia vilositária documentada histologicamente. A DC latente ou potencial refere-se a casos em que apenas se detecta tipagem HLA DQ2 /DQ8 positiva e serologia positiva, mas com biópsia intestinal normal – geralmente identificados em contexto de rastreio de familiares de doentes celíacos.

Há, assim, uma grande parte da população afectada que o desconhece ser [1, 6, 8] – o que torna fundamental a atenção para formas atípicas, mono/oligossintomáticas e formas silenciosas, especialmente em grupos de risco, que importa reconhecer. As populações caucasóides têm maior risco de desenvolver DC (agregação de HLA específicos) e em populações de todas etnias, a exposição ao glúten é, naturalmente, o factor de risco comum. A distribuição global da doença parece ser paralela à distribuição dos genótipos do HLA, pelo que um dos grupos de risco para

desenvolvimento desta patologia são os doentes com DM1 [1,3,7,9]. Salienta-se, então, a importância do reconhecimento destes grupos de risco, com prevalência aumentada de DC, incluindo: familiares em 1º grau, diversas patologias do foro auto-imune (sobretudo DM1 e tiroidite auto-imune) e certos síndromes genéticos (Trissomia 21, Síndrome de Turner, entre outros) [3, 10].

2. Considerações gerais sobre a Diabetes Mellitus tipo 1

A DM1 é uma das doenças crónicas mais comuns na infância, causada pela destruição das células pancreáticas beta, produtoras de insulina, com consequente défice de produção desta hormona [8]. Estima-se que nos países ocidentais cerca de 500.000 crianças/adolescentes com menos de 15 anos vivam com DM1 e 80.000 crianças/adolescentes desenvolvam a doença por ano [11]. A sua incidência na criança tem vindo a aumentar exponencialmente em 3-5% a cada ano [12-14]. A DM1, tal como a DC, ocorre em indivíduos geneticamente predispostos, admitindo-se provavelmente desencadeada por factores ambientais e progredindo silenciosamente até condicionar gravemente o funcionamento do pâncreas – isto é, até que a função esteja comprometida em aproximadamente 90% [12] - altura em que o doente deixa de estar euglicémico, passando a apresentar sintomatologia [14].

Assim, os sintomas e sinais mais frequentes na apresentação da doença incluem poliúria, polidipsia e perda ponderal, reflectindo neste estadio lesão pancreática (pâncreas endócrino) irreversível. Em crianças pequenas, a sintomatologia poderá ser muito subtil e, por esse motivo, desvalorizada, particularmente antes de estabelecido o controlo dos esfíncteres – dado que a enurese é um sintoma frequente, e por vezes o sintoma mais precoce em crianças em idade escolar.

Frequentemente, no momento do diagnóstico inaugural, em contexto de serviço de urgência, a criança encontra-se em situação crítica, apresentando-se hipoglicémica ou hiperglicémica ou, com maior gravidade, em cetoacidose diabética. Estes aspectos sublinham a importância do diagnóstico clínico precoce, para identificação e intervenção atempadas, particularmente porque certos sintomas poderão ser atribuídos a outras causas, pela sua inespecificidade, tais como dor abdominal, infecções recorrentes, obstipação ou fadiga. [14].

Como referido, a DM1 é uma doença auto-imune que culmina na destruição das células-beta – continuando por esclarecer a razão para a destruição especificamente dirigida a estas células. Sabe-se, no entanto, que esta auto-imunidade é crucial, apesar de os seus mecanismos etiopatogénicos também não serem totalmente conhecidos [15]. Ao longo dos anos, muitas teorias têm tentado explicar esta indução da auto-imunidade. Uma das mais clássicas considera o mimetismo molecular – partilha de propriedades antigénicas, com sequências de amino-ácidos

comuns entre células-beta e agentes ambientais, potencialmente envolvidos na etiopatogénese da doença, que geram uma resposta imune auto-dirigida. Adicionalmente, tem sido também sugerida a contribuição etiopatogénica de alguns vírus, como enterovírus, rotavírus e vírus da rubéola – que potencialmente, alterarão a regulação da permeabilidade intestinal e/ ou do próprio sistema imune [16]. Outras teorias mencionam uma expressão deficitária dos complexos de histocompatibilidade major (MHC), vulnerabilidade nos mecanismos de regulação da tolerância imunológica (falha no reconhecimento do “*self*” e no estabelecimento de imunidade a auto-antígenos nos primeiros anos de vida), ou ainda trânsito deletério de células dendríticas (imunidade inata) entre células-beta e nódulos linfáticos periféricos, entre outros. O potencial papel da resposta imunitária celular local, tradicionalmente considerada chave na patogénese da DM1, tem sido inferido a partir de estudos experimentais, sendo de difícil elucidação em estudos clínicos, particularmente por ser uma doença baseada num tecido de difícil acesso [17].

A auto-imunidade na DM1 tem sido, tipicamente, identificada pela presença de anticorpos anti-células dos ilhéus ou anti-células-beta, os quais, além de estarem presentes no momento do diagnóstico, podem ser detectados antes de a doença se tornar clinicamente evidente. Entre outros anticorpos caracteristicamente associados à DM1 (mais de duas dúzias de diferentes anticorpos identificados), os anticorpos anti-células dos ilhéus (ICAs) e os auto-anticorpos anti-descarboxilase do ácido glutâmico (GADAs) – aparecem em várias combinações, que têm vindo a ser elucidadas, também importantes na distinção entre a DM1 e DM tipo 2 [16]. Durante muito tempo, admitiu-se que os anticorpos eram reflexo de patologia e não um ponto fulcral da patogénese; contudo, estudos recentes sugerem que os auto-anticorpos têm um papel na apresentação de auto-antígenos às células T citotóxicas, responsáveis pela destruição das células-beta. Estão presentes no diagnóstico em 70-80% dos casos, mas também em 0.5% da população geral e em 3-4% de familiares de doentes com DM1 – sendo importante considerar que vários factores contribuem para estes dados, como sejam algumas características da população estudada, nomeadamente idade, género, etnia, etc. [17].

Antes da identificação destes anticorpos, durante muito tempo o diagnóstico da DM1 foi baseado unicamente na glicémia (determinação da glicémia em jejum ou prova de tolerância oral à glucose). Os *cut-offs* propostos e ainda hoje utilizados, são glicémia ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l) para uma determinação em jejum e ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) numa determinação pós-prandial. Pacientes com sintomas de hiperglicémia grave ou que se apresentem em cetoacidose, poderão ser diagnosticados apenas com uma determinação aleatória acima de 200mg/dL.

A HbA1c é utilizada como marcador de cronicidade e do grau de controlo da doença, reflectindo a glicémia média durante os 2-3 meses anteriores à medição. É um marcador de extrema importância na avaliação da adesão à terapêutica e pode também ser utilizado para fins de diagnóstico, com um *cut-off* de 6.5%, acima do qual se considera que há patologia (há uma lógica inerente na utilização de marcadores que reflectem a cronicidade e não apenas situações mais agudas); contudo, caso haja progressão muito rápida da doença, como acontece por vezes em crianças, poderá não existir ainda alteração deste parâmetro. A escolha do marcador a utilizar é muitas vezes ditada por conveniência, quer seja a ausência de necessidade de jejum, o custo mais acessível, etc. A decisão caberá sempre ao médico e todos os testes parecem ser igualmente válidos. Acima de tudo, é importante assegurar que os testes de rastreio/diagnóstico são realizados na altura correcta. [18].

Uma vez estabelecido o diagnóstico de DM1, impõe-se um plano terapêutico individualizado, incluindo o estabelecimento de uma dieta adaptada e administração de insulina com monitorização e controlo apertado da glicémia. Existem vários tipos de insulina disponíveis; o esquema de administração é estabelecido procurando utilizar as suas diferentes propriedades, no sentido de se aproximar o mais possível do padrão fisiológico de libertação desta hormona. O diagnóstico de DM1 implica grandes mudanças na vida da criança ou jovem e respectiva família, com impacto significativo na sua qualidade de vida. Consequentemente, é com alguma frequência, acompanhado de dificuldades psicossociais, que dificultam adicionalmente, quer o cumprimento da dieta, quer da administração de insulina e assim, a manutenção da glicémia dentro dos valores desejados [14].

3. Associação DC-DM1

As recomendações actuais para rastreio de DC em indivíduos com DM1 são inconclusivas [13]; embora se concorde quanto ao rastreio inicial – após o diagnóstico de DM1, são controversos os *timings* e frequência do rastreio subsequente, a metodologia a utilizar e os eventuais benefícios da instituição de uma GFD na redução de co-morbilidades na DC assintomática, sobretudo tendo em conta o custo-benefício de uma dieta com estas particularidades, e o impacto de ter dois diagnósticos de doenças crónicas.

A associação entre a DC e a DM1 é reconhecida há já vários anos, e tem sido abordada em vários estudos, tanto pediátricos como no adulto [13,14,19,20]. Sendo alguma predisposição genética em comum já amplamente reconhecida, a primeira hipótese admitida para explicar esta associação foi a de que indivíduos com DM1 teriam maior risco de desenvolver outras doenças autoimunes, e que estas apareceriam depois de um certo período com a DM1 já activa.

Estudou-se assim, durante muito tempo, a associação destas duas patologias, assumindo que a DM1 apareceria antes da DC – o que, de facto, acontece em aproximadamente 2/3 dos casos [13]. Uma meta-análise com 26605 pacientes (adultos e pediátricos) com o diagnóstico de DM1 reportou uma prevalência de DC (confirmada por biopsia) de 6% (95% CI = 5.0-6.9%). A prevalência revelou-se menor em adultos com DM1 (2.7%) e em populações mistas (crianças e adultos) com DM1 (4.7%), do que em crianças com DM1 (6.2%, $P < 0.001$). [21]. Algumas séries, relativas à associação DM1-DC em idade pediátrica, publicadas entre 2002-2007, revelam que a maioria dos indivíduos são diagnosticados entre 1,8- 4.2 anos depois do aparecimento da DM1 (anexos, tabela 1). A variabilidade entre estudos poderá resultar da diferente prevalência entre populações e dos grupos etários específicos estudados, metodologia utilizada, *timings* dos rastreios, estadios da doença (DC sintomática vs silenciosa, etc). Tem sido reportado que 60-70% de casos de DM1 com DC confirmada são assintomáticos ou têm escassos sintomas ao diagnóstico [13,14,22].

Surgiram, mais tarde, alguns estudos sugerindo que a ordem de aparecimento destas doenças poderia ser a inversa [19]. Entre outras possíveis justificações, considerava-se o facto de que a DC frequentemente é oligossintomática ou silenciosa e, por isso, poderia na realidade, existir anteriormente à DM1, mas não ter sido ainda diagnosticada. Algumas séries, relativas à associação DC-DM1, revelam uma prevalência de 3.6-3.9% de DM1 em doentes com DC (ver anexos, tabela 2).

A susceptibilidade genética para estas duas doenças tem sido atribuída a alelos partilhados específicos, nomeadamente os haplótipos HLA-DR3-DQ2 e DR4-DQ8, que aumentam o risco de desenvolvimento de ambas as patologias [9]. Na verdade, o aparecimento de outras endocrinopatias em geral, em doentes com DM1, parece ser mais frequente em pacientes que expressam HLA-DR3, e estes indivíduos terão um período de latência da doença mais prolongado e uma maior probabilidade de apresentar anticorpos anti-células beta do que doentes que expressem HLA-DR4, sendo que estes terão diagnósticos mais precoces [23]. Outros estudos concluíram que o polimorfismo CCR5-Δ32 está associado com a DM1, e que a presença deste alelo Δ32 aumentaria o risco de DC [23]. Um outro polimorfismo genético, associado aos linfócitos T (CTLA-4), parece ter um papel no desenvolvimento simultâneo destas duas patologias [29].

Para além dos factores genéticos, são várias as causas apontadas para a co-ocorrência destas duas patologias. Assim, por exemplo, um estudo sugere que, em crianças com DC, a duração da exposição ao glúten aumentaria o risco de desenvolvimento de anticorpos anti-células beta [24]. Outras teorias relevam o papel da componente imunológica, propondo que a ocorrência de ambas as patologias poderia ser explicada por uma hipótese de mimetismo molecular (*cross-reaction*),

face a determinados epítomos antigénicos. Neste cenário, a gliadina ou a transglutaminase tecidular da mucosa intestinal (TTG) activaria células T, com consequente reacção cruzada contra determinados componentes das células dos ilhéus beta pancreáticos, reacção essa que determinaria a produção de auto-anticorpos contra as próprias células, com subsequente aparecimento de DM1. Este processo ainda não está clarificado, particularmente porque não está compreendido se as semelhanças moleculares seriam entre a gliadina ou a enzima TTG e a insulina (epítomos antigénicos). No entanto, a hipótese parece plausível, uma vez que ambas as respostas seriam mediadas por moléculas DQ2, pelo que a co-iniciação e manutenção de uma resposta das células T *helper* daria sempre origem a anticorpos específicos da DC (anti-TTG e anti-endómio), e promoveria a produção de anticorpos específicos da DM1 [25].

Ainda outra hipótese mais recente, será a de que, na DC, haverá alteração da permeabilidade intestinal induzida pela exposição aos péptidos tóxicos de gliadina [25]. Um dos componentes major do glúten ligar-se-á ao receptor CXCR3, determinando a libertação de zonulina, um modulador das *tight junctions* intercelulares. Esta libertação implicará uma desregulação das *tight junctions* do epitélio intestinal, com consequente aumento da permeabilidade intestinal e entrada de agentes externos (vírus, por exemplo) na submucosa intestinal, que podem levar à predisposição para o aparecimento de anticorpos e, consequentemente, de outras doenças auto-imunes [25]. Curiosamente, evidência recente demonstrou também que a permeabilidade aumentada destas *tight junctions* é uma alteração fisiopatológica que parece preceder o início de DM1 [26,27]. Neste caso, a evicção de glúten poderia então ser determinante para a diminuição da incidência de DM1, assumindo que, na altura da instituição da dieta, não existem ainda anticorpos anti-células beta (o que poderá ser difícil de determinar, uma vez que não é habitual ou sequer recomendado que se façam estes rastreios). [28,29]

No entanto, o rastreio de DC está recomendado para crianças com DM1 [1, 5, 19], ainda que a evidência seja inconclusiva quanto aos potenciais benefícios de tratar *versus* as consequências de aumentar a “sobrecarga” associada à doença e à prestação de cuidados, num indivíduo já afectado por uma doença crónica [20]. De facto, cerca de 2/3 dos casos de DM1 com o diagnóstico de DC estão assintomáticos ou com escassa sintomatologia, podendo ocorrer normalização espontânea de anticorpos relacionados com a DC, apesar de exposição continuada ao glúten. Adicionalmente, não existe evidência de estudos randomizados-controlados sobre os efeitos a curto ou longo termo de uma dieta sem glúten em indivíduos com DM1 e DC assintomática. No entanto, por outro lado, a DC desempenha um papel importante no aumento de risco de complicações

vasculares e de mortalidade a longo termo na DM1 [13], pelo que uma GFD se torna fundamental para controlo desta patologia.

Importa salientar que, na era pré-tipagem HLA, em que o rastreio de DC na DM1 era efectuado de 2 em 2 anos, a DC foi diagnosticada entre 5 a 10 anos após o início da DM1 [30]. Tradicionalmente, a metodologia de rastreio mais consensual incluía a determinação de anticorpos IgA anti-TTG (na ausência de défice de IgA sérica) ou IgG anti-TTG, IgG-EM e anti-DGP, se défice de IgA [1,29].

Apresenta-se, então, um caso pediátrico ilustrativo da associação DC-DM1, com a particularidade menos frequente do diagnóstico de DC ter sido estabelecido no 1º ano de vida, e subsequentemente, anos mais tarde, o diagnóstico de DM1 (com 5 anos). Discutem-se as especificidades do caso à luz da evidência actual, enfatizando-se alguns aspectos relacionados com as estratégias de rastreio/diagnóstico e com o impacto na qualidade de vida desta associação.

Caso clínico

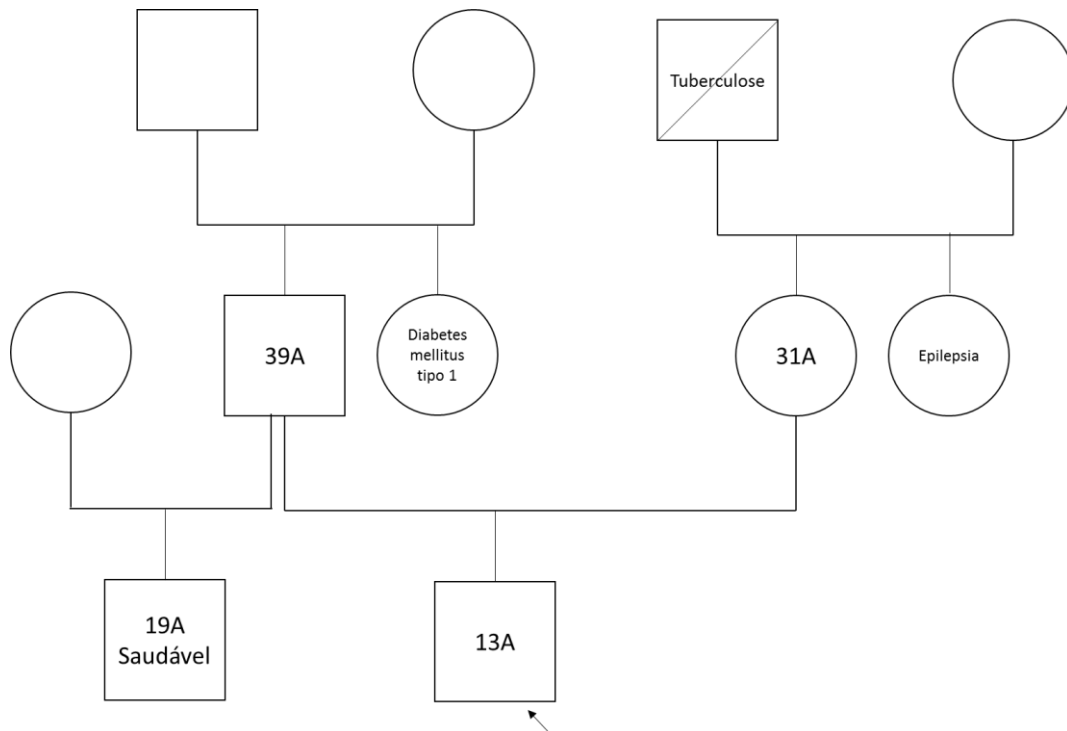
Identificação:

Nome: Diogo Miguel Barros Coelho (D. M. B. C.)

Idade: 13 anos

Data de nascimento: 14/01/2004

Caucasiano



Antecedentes familiares:

Ausência de consanguinidade.

Do lado materno: antecedentes de tuberculose no avô (falecido), tio e mãe com o diagnóstico e tratamento de tuberculose pulmonar aos 15 e 17 anos, respectivamente. Tia com história de epilepsia.

Do lado paterno: tia com diabetes tipo I (insulino-dependente desde os 16 anos). Tia com diagnóstico de lúpus eritematoso sistémico. Meio-irmão saudável.

Antecedentes pessoais:

Gravidez vigiada, sem intercorrências. Idade materna - 18 anos. Parto de termo com ventosa no Hospital Fernando da Fonseca (HFF). Peso ao nascer – 3420 gramas (P 50). Índice de

Apgar – 5/9. Reanimação com oxigenoterapia e ambú. Internamento nos primeiros 7 dias de vida na UCIN por pneumomediastino, enfisema subcutâneo do terço superior do tronco, pescoço e cabeça, fractura da clavícula esquerda e cefalo-hematoma occipital esquerdo. Alta clinicamente bem, sem sequelas.

Fez aleitamento materno até aos 15 dias de vida e, após este período, transição para fórmula para lactentes. Iniciou a diversificação alimentar aos 4 meses (papa sem glúten, sopa), tendo sido introduzido o glúten 2 meses mais tarde, aos 6 meses de idade. Alimentação complementar de acordo com as recomendações, com boa tolerância, sem intercorrências.

Aos 6 meses teve internamento no HFF por bacteriémia oculta, tendo sido instituída terapêutica com ceftriaxone endovenoso, durante 7 dias. Plano de imunizações actualizado, segundo o plano nacional de vacinação. Desenvolvimento estatura-ponderal e psicomotor adequados, até ao início da doença actual.

História Social:

Família com dificuldades socio-económicas, Graffard classe IV

História da Doença Actual:

D. M. B. C., estado de saúde estável, com boa tolerância alimentar e adequado desenvolvimento global até aos 6 meses (simultaneamente com a introdução de papas com glúten), altura em que iniciou vómitos pós-prandiais com frequência diária. Aos 6 meses, registou-se um cruzamento nos percentis de peso (percentil 50 para P25, e aos 10 meses para o P5), sem repercussão a nível da estatura. A mãe referia adicionalmente irritabilidade fácil, recusa alimentar, distensão abdominal e modificação do padrão de dejeções que passaram de moldadas, uma vez por dia a pastosas, mais volumosas, três vezes por dia. Nesta altura, à observação, evidenciava irritabilidade, palidez ligeira da pele e mucosas, moderada distensão abdominal e sinais de desnutrição (nomeadamente flacidez e perda de massa muscular ao nível das nádegas e coxas).

Foi prescrita pelo médico assistente (cuidados de saúde primários) dieta de evicção de proteínas de leite da vaca (fórmula semi-elementar) e suplementação calórica (Fantomalt®), com melhoria franca do quadro de vómitos, mas manutenção da irritabilidade, anorexia e perda de peso. A avaliação analítica nesta altura não evidenciou alterações significativas (hemograma, ureia, glicémia, proteinograma, creatinina, ionograma, imunoglobulinas séricas, urina tipo II). Na altura, não se avaliaram os anticorpos anti-TTG e anti-gliadina, dado não ser então participado ao nível dos cuidados primários e a família da criança não dispor de recursos para o efeito.

A criança foi, então, encaminhada para a Unidade de Gastreenterologia Pediátrica do Hospital de Santa Maria (HSM) com a suspeita de DC. A sintomatologia no momento da avaliação era sobreponível, destacando-se a distensão abdominal e os sinais de má-nutrição (peso 8 kg – P5, comprimento 67 cm – P5). Em 22/12/2004, com 11 meses, sob exposição ao glúten, confirma-se a positividade dos anticorpos anti-TTG – 28.3 U/mL (referência: 10 U/ml), com IgA sérica normal. Subsequentemente, a biópsia jejunal evidenciou “atrofia vilositária moderada a intensa, intenso infiltrado inflamatório linfo-plasmocitário com número considerável de linfócitos permeando o epitélio de superfície e criptas”, compatível com o diagnóstico de DC, estadio Marsh 3b. Laboratorialmente destacava-se ainda anemia ferropénica ligeira (corrigida com terapêutica com ferro oral durante 3 meses). Foi instituída dieta sem glúten, assistindo-se a rápida remissão clínica após cerca de 2 semanas com recuperação do peso para o percentil 75 após 9 meses de dieta, em paralelo com a negatificação dos marcadores (anti-TTG negativos – 16 UA/mL, 12 meses após o início da dieta).

A criança manteve seguimento em consulta especializada de Gastreenterologia. Pediátrica (consulta de DC), com frequência inicialmente trimestral e posteriormente semestral/anual, com apoio dietético-nutricional especializado. Dado que à data, os critérios de diagnóstico de DC em vigor na Unidade eram os critérios “clássicos” da ESPGHAN, em conformidade, foram realizadas subsequentemente duas biópsias adicionais no período de 2 anos (respectivamente após evicção inicial de glúten e após provocação com glúten). Em 26/01/2006, após um ano de dieta com exclusão de glúten, em remissão clínica e havendo negatificação dos anticorpos anti-TTG, foi realizada a 2ª biópsia jejunal, evidenciando remissão histológica. Cerca de um ano depois (26/03/2007), realizou-se provocação com glúten e, apesar de clinicamente assintomático, assistiu-se a positividade dos anti-TTG (498 U/ml, ref.< 10 U/ml) a par de recaída histológica (3ª biópsia jejunal evidenciando atrofia vilositária parcial moderada e ligeira hiperplasia das criptas; ligeiro infiltrado linfo-plasmocitário na lâmina própria, rico em eosinófilos, sem linfocitose intra-epitelial). Estavam assim cumpridos os requisitos dos critérios clássicos da ESPGHAN para o estabelecimento definitivo do diagnóstico de DC.

Ao longo do período de seguimento subsequente, constatou-se um cumprimento adequado da dieta, designadamente em contexto familiar (criatividade materna na elaboração de receitas inovadoras sem glúten), com algumas falhas ocasionais, em contexto escolar (resolvidas mediante esclarecimento e orientação específicos). A criança mantinha-se assintomática, quer no plano gastrointestinal quer sistémico, com adequado desenvolvimento global e integração/rendimento

escolar. Os valores analíticos foram gradualmente normalizando, com negatificação cerca de um ano após a instituição definitiva de dieta sem glúten.

Entretanto, em Setembro de 2009 (cerca de 5 anos após o diagnóstico inaugural de DC), a criança recorre ao Serviço de Urgência do HSM por polidipsia, poliúria e polifagia - quadro com cerca de 2 semanas de evolução - e perda de peso associada (cerca de 2.5kg), salientando-se no exame físico sinais de desidratação ligeira. Foi então estabelecido o diagnóstico de cetoacidose diabética, e de episódio inaugural de DM1 (glicosúria >1000 mg/dL, corpos cetónicos (u) 40 mg/dL, glicémia 429 mg/d). Iniciou terapêutica com insulina, assistindo-se a progressiva remissão clínica e controlo metabólico. Confirmou-se, nesta altura, positividade dos anticorpos anti-células dos ilhéus pancreáticos, mantendo negatividade dos anti-TTG e dos anticorpos anti-tiroideus. Após estabilização, a criança manteve seguimento paralelamente em consulta de Gastreenterologia e de Endocrinologia Pediátrica, com periodicidade aproximadamente semestral.

Neste contexto, foi determinante o apoio dietético institucional especializado, bem como da Associação Portuguesa de Doentes Celíacos, atendendo às dificuldades inerentes à conciliação de duas dietas distintas (sobretudo neste grupo etário e, em particular, no meio escolar), a par dos custos financeiros associados, num contexto familiar de alguma insuficiência económica. Ao longo do período de seguimento de 8 anos, o jovem manteve cumprimento da dieta sem glúten, mas alguma dificuldade no controlo metabólico da DM1 e respectiva dieta, condicionando valores persistentemente elevados de hemoglobina glicada (entre 8.5-10.4%) e um internamento por episódio de descompensação com cetoacidose.

Na mais recente avaliação clínica (Dezembro de 2016), o jovem, actualmente com 13 anos, mantinha-se assintomático, com desenvolvimento somático adequado, altura 1.55 m (P50), Peso 45.5 Kg (P50). É um adolescente com bom contacto e interacção interpessoal, activo, com excelente aproveitamento escolar, mas revelando alguma ansiedade e labilidade emocional (em parte associadas ao impacto da doença e medicalização na sua auto-imagem e qualidade de vida), razão pela qual foi sugerido o apoio psicológico. Embora a mãe seja uma pessoa extremamente empenhada, zelando escrupulosamente pelo cumprimento da(s) dieta(s) do jovem e demonstrando muita criatividade na criação e elaboração de receitas sem glúten, existe ainda, contudo, dificuldade no controlo dos valores da glicémia (último valor de hemoglobina glicada registada de 10%). Apesar da história familiar e do risco de tiroidite auto-imune, nunca se observaram alterações laboratoriais sugestivas de doença tiroideia. O rastreio serológico familiar (pais) para DC, efectuado mais tardiamente, foi negativo (anti-TTG).

Discussão

Atendendo às particularidades do caso, a respectiva discussão centrar-se-à em três vertentes dominantes:

1. Aspectos fisiopatológicos e idade de aparecimento das patologias
2. Dieta(s) e Impacto na qualidade de vida
3. Papel do rastreio

1. Aspectos fisiopatológicos e idade de aparecimento das patologias

Como referido anteriormente, a maioria dos estudos da associação entre a DC e a DM1 referem-se a casos em que o aparecimento dos sintomas de DM1 é anterior ao aparecimento da DC, por ser esta a situação aparentemente mais frequente. Em cerca de 90% dos casos em que existe associação de DM1 e DC, a DC é diagnosticada através dos testes de rastreio realizados no seguimento da DM1, tal como preconizado pelas recomendações internacionais [1,12].

No caso reportado, a criança apresentou as patologias na ordem inversa – a DM1 foi diagnosticada cerca de 5 anos após a DC. Em contraponto com o conceito dominante, Kumar [26] defende que haverá igual probabilidade de qualquer uma das doenças aparecer primeiramente; refere neste contexto um estudo de Pocecco e Ventura, que avaliou 4500 doentes com DM1 de 19 centros em Itália [31], concluindo não existir evidência clara de uma doença preceder a outra. No entanto, tal como anteriormente mencionado, a evidência adicional sugerindo que a associação DC-DM1 possa ocorrer, é relativamente escassa [16], o que limitou parcialmente a pesquisa relativamente ao caso de estudo (sendo a maioria da literatura referente, de facto, a casos em que a DM1 precede a DC); tal não invalida a inferência da informação actual sobre esta associação, quanto à fisiopatologia, impacto na qualidade de vida, entre outros aspectos. Uma das razões para a menor referência a DM1 no contexto da DC, poderá dever-se à menor frequência de determinação dos anticorpos anti-pancreáticos e ao longo período de latência necessário até à ocorrência de DM1 clínica.

Tal como mencionado na introdução, é actualmente muito discutida a hipótese de o glúten ser um factor causal de ambas as doenças [27]. Um estudo, realizado em adultos e crianças, revelou que em 23% dos pacientes com DC estabelecida se detectam anticorpos anti-células dos ilhéus e anti-GAD, os quais predis põem ao aparecimento de DM1 [32]. Foi então sugerido que uma dieta sem glúten, instituída precocemente em doentes com DC, poderia prevenir o desenvolvimento de DM1 em doentes predispostos [26], o que na prática nem sempre se verifica, quer relativamente à ocorrência de DM1, quer de outras morbilidades do foro auto-imune, como a tiroidite auto-imune.

Foi também demonstrado que os anticorpos anti-células beta aparecem pela exposição ao glúten sendo, assim, glúten-dependentes, e desaparecendo à evicção deste complexo de proteínas [27]. Em ambas as situações, falta demonstrar que não se tratam de casos em que já existiria predisposição para ambas as doenças, em vez de uma ter desencadeado a outra. No caso descrito, nenhuma destas hipóteses se verificou, uma vez que, apesar o doente ter iniciado a evicção do glúten desde o 1º ano de vida, dieta que cumpria com algum rigor ao longo do seguimento, acabou por desenvolver DM1. Esta evolução, a par da agregação familiar de patologia do foro auto-imune (DM1 e LES), sugere de facto um “terreno” individual de predisposição para co-morbilidades deste foro.

Uma particularidade do caso descrito é a idade em que surgiram as patologias. Como referido anteriormente, a DC (fenótipo clássico) é actualmente diagnosticada por volta dos 2-3 anos, sendo que a criança do caso descrito começou a apresentar sintomas por volta dos 6 meses de idade. A literatura comprova que a idade de aparecimento da DM1 é inferior em indivíduos com DC-DM1. Num estudo de coorte observacional em crianças, realizado na Austrália (n=4379) a idade média do diagnóstico de DM1 foi 6.6 ± 4 anos na associação DC-DM1 e 8.4 ± 4.1 anos nos doentes só com DM1 [19]. Também no caso estudado assim foi – a DM1 revelou-se em idade mais jovem, por volta dos 5 anos de idade. Um estudo recente de Valerio et al, no qual foram observados 383 pacientes em idade pediátrica, revelou que na associação DC-DM1, a DM1 tem, com maior frequência, a cetoacidose como sintoma inaugural, se aparecer posteriormente à DC, o que se constatou no presente caso [33]. Talvez este fenómeno se dê porque indivíduos já afectados por uma patologia e a cumprir dieta específica para a mesma, tenham uma maior tolerância a sintomatologia inespecífica que possa surgir e, consequentemente, possibilitem a evolução da patologia sem tomar medidas de precaução.

2. Dieta e impacto na qualidade de vida

Uma criança/adolescente que apresente estas duas patologias tem a necessidade de uma dieta criteriosa e muito exigente, para cumprir as necessidades de ambas as doenças. A DC é uma condição única, uma vez que a modificação da dieta é o único tratamento recomendado e conhecido e a evicção do glúten tem que ser total e definitiva, estimando-se que haja adesão em 45-80% dos doentes, dependendo de múltiplas variáveis clínicas e psico-sociais [34]. Por outro lado, a DM1 é uma patologia desafiante, que requer esforços diários para equilibrar refeições, actividade física e nível de insulinémia, a fim de manter um controlo metabólico adequado [20]. Se, por um lado, a DC não tratada é factor de risco independente para complicações micro e macrovasculares e aumento da morbilidade em doentes com DM1 [13], por outro, a coexistência da DM1 com a DC não controlada poderá dificultar o metabolismo da glicose, impede insulino-terapia eficiente e

deteriora o controlo da DM1 [12]. É, então, de extrema importância, tentar cumprir uma dieta ajustada às duas patologias.

Esta será necessariamente complexa, e diversos estudos revelam que a necessidade de as cumprir aumenta a sobrecarga familiar, sendo a adesão simultânea muito difícil de concretizar [12]. Esta adesão revela-se particularmente problemática, por razões óbvias, na adolescência, impondo um apoio consistente e estruturado ao nível da equipa médica, socio-familiar e escolar.

O grau de impacto da dieta combinada (DM1 e DC) nos valores da HbA1c é ainda alvo de controvérsia [19,35]. Por exemplo, um estudo realizado apenas com 9 crianças, em que a DM1 precedeu a DC, revelou algumas alterações que a introdução de uma GFD causou no controlo metabólico. Após 1 ano de evicção de glúten, houve um aumento significativo na necessidade de insulina a administrar. O valor da HbA1c em crianças com as duas patologias foi também mais elevado que o das crianças do grupo de controlo, apenas com DM1 [36]. Num outro estudo de coorte, envolvendo 297 centros na Alemanha e Áustria, não se encontraram diferenças estatisticamente significantes quanto a valores médios da HbA1c em crianças com e sem DC. [19]

É, assim, ainda questionável se estas dietas complexas, adaptadas às duas patologias, facilitam a optimização metabólica; de facto, a GFD poderá resultar num aumento do peso e do índice de massa corporal (IMC), como consequência de um aumento do consumo de ácidos gordos saturados e de alimentos com elevados índices glicémicos e níveis diminuídos de proteína e fibra. Um estudo que analisou os alimentos sem glúten disponíveis no Canadá – em termos de composição em macro e micronutrientes, comparativamente com alimentos com glúten - concluiu que os primeiros têm um menor teor em fibra, ferro, cálcio, proteína, folato e vitamina D; e, por outro lado, maior teor em hidratos de carbono, ácidos gordos e açúcares [20]. Estes resultados têm sido corroborados em estudos recentes. Ainda assim, relativamente à DM1, os desequilíbrios induzidos pelas GFD parecem ser relativamente semelhantes aos de dietas com glúten – podendo levar ao desenvolvimento de complicações microvasculares e controlo glicémico dificultado. Por outro lado, uma má adesão à GFD em doentes celíacos pode levar ainda a episódios não explicados de hipoglicémia [6]. Por todas estas razões, é necessário um cuidado acrescido no desenvolvimento de dietas adequadas a estas patologias, para motivar a adesão a longo termo, com particular atenção na transição para a adolescência, como no presente caso.

É ainda importante considerar o impacto socio-económico desta dieta. Por um lado, os alimentos sem glúten são mais onerosos e a dieta implica uma criatividade e empenho superiores na confecção de receitas. Em vários países, incluindo Portugal, existe alguma compensação financeira estatal para doentes celíacos, no sentido de ajudar a comportar os custos elevados que a

GFD acarreta; contudo, é claramente insuficiente para as necessidades desta população. Além disso, o impacto negativo de uma dieta tão estrita estende-se a outros campos, com consequências a nível social, desde impossibilitar refeições em restaurantes, criar limitações em viagens, etc. [20]. Estes factores são relevantes porque implicam uma maior resistência à adesão à dieta, particularmente em famílias com poucos recursos, como a do caso em estudo.

Como vantagens *major* de uma dieta combinada adequada às duas patologias, salienta-se ainda, entre outras, a normalização nos percentis de estatura [36]. Além disso, há evidência de que a evicção do glúten possa ter benefícios, possivelmente pela recuperação da mucosa, ao nível da normalização da permeabilidade intestinal e da alteração da flora comensal, como referido na introdução. Além disso, esta dieta poderá levar à diminuição de complicações relacionadas com a DM1. Foi também reportada uma menor prevalência de retinopatia e níveis de colesterol mais baixos em adultos com ambas as patologias e a cumprir uma dieta rigorosa [16]. Ainda que não haja evidência de que a GFD possa ser benéfica em indivíduos assintomáticos, Assor et al., reportaram que estes se sentiam melhor e menos ansiosos após cumprimento da mesma, e mais de metade dos pacientes a cumprir esta dieta durante 5 anos classificaram a sua qualidade de vida como excelente ou muito boa [20]. Um outro estudo, com uma amostra relativamente pequena, de 60 doentes (adultos e crianças) concluiu que a associação entre DM1 e DC não implica uma redução na qualidade de vida em relação a doentes com uma das duas patologias e que se correlaciona com a adesão à GFD [37]. Um estudo canadiano com 28 doentes pediátricos com ambas as patologias refere também que a qualidade de vida é igual à de doentes com apenas uma das patologias, mas que os pais das crianças afectadas referem diminuição das capacidades sociais e maior preocupação parental [38].

3. Papel do Rastreio e algoritmo de abordagem

Devido ao crescente reconhecimento de co-morbilidade da associação DC-DM1, o desenvolvimento de um método de rastreio e de diagnóstico eficiente, não oneroso e selectivo para esta população, torna-se cada vez mais premente. Vários estudos sugerem que muitos casos de DC em doentes com DM1 poderiam ser detectados com um simples rastreio serológico, no momento do aparecimento inicial de sintomas de DM1. Contudo outros estudos sugerem que anticorpos da DC presentes em indivíduos com DM1 poderão não ter elevado valor preditivo, uma vez que variam muito ao longo do tempo e nem sempre se associam ao diagnóstico da doença – sendo até classificados como doentes com DC potencial.

A importância de um diagnóstico sistemático correcto e no *timing* adequado é enfatizada pelo aumento do impacto (*burden*) causado pela co-ocorrência de duas patologias auto-imunes e pela probabilidade aumentada de desenvolver outras co-morbilidades, como sejam a doença óssea metabólica, tiroidite, que podem ser prevenidas e monitorizadas [16]. A figura 2 apresenta uma proposta actual de algoritmo de diagnóstico da DC em indivíduos com DM1, integrando os marcadores serológicos de DC e paralelamente a tipagem HLADQ2/DQ8.

As recomendações mais recentes (2012) da European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) sugerem de facto a tipagem HLADQ2/DQ8 como fase preliminar do rastreio nos grupos de risco, dado o seu elevado valor preditivo negativo (exclusão de DC se HLA-DQ2 e/ ou DQ8 negativos) [1]. Se risco genético presente, deverão ser determinados a IgA sérica total e anti-tTG IgA, seguindo-se biópsia jejunal, se os valores forem positivos. No entanto, dada a existência reportada de heterozigotia HLA-DQ2/-DQ8 em 30% - 86% de doentes com DM1, tem sido questionada a custo-efectividade e poder discriminativo desta abordagem, merecendo validação futura [3].

Finalmente, tal como mencionado, no contexto clínico do presente caso (diagnóstico de DM1 estabelecido após o diagnóstico de DC), a positividade dos anticorpos anti-ilhéus pancreáticos/ anti GAD, só por si não é diagnóstica de DM1, sendo necessário o desenvolvimento de biomarcadores mais sensíveis e específicos e com potencial preditivo precoce.

Comentário final

Concluindo, a apresentação deste caso clínico constituiu uma oportunidade para revisão de alguns aspectos do conhecimento actual relativos à co-ocorrência de DM1 e DC em idade pediátrica, integrando a evidência mais recente sobre este tema. Precisamente a não ocorrência da associação com a apresentação considerada a forma tradicional, foi um motivo para estudo de algumas particularidades desta peculiar combinação de patologias, com importante impacto na vida da criança e do jovem – tanto a nível físico, como social e psicológico.

A evidência actual sugere que a DC é um factor de risco independente para morbi-mortalidade acrescida na DM1 e suporta a recomendação de rastreio serológico inicial e regular de DC em indivíduos com DM1 (desde o diagnóstico), mesmo na ausência de sintomatologia clínica. No entanto, não é possível, presentemente, concluir se a evicção de glúten contribuirá para a redução de todas as complicações reportadas nestes doentes e qual a sua pertinência em indivíduos assintomáticos no plano gastrointestinal, embora seja preconizada, na presença de alterações histológicas compatíveis.

Por outro lado, é muito escassa a literatura relativamente à associação recíproca, isto é, DM1 após o diagnóstico de DC, sendo naturalmente relevante o seu reconhecimento precoce, bem como o de outras co-morbilidades do foro auto-imune, potencialmente associadas. Nesta perspectiva, será de interesse o desenvolvimento futuro de biomarcadores predictivos da ocorrência de DM1 em crianças com DC.

Finalmente, salienta-se o papel dos profissionais de saúde, família, escola, associações de doentes e sociedade civil, no apoio a estes doentes, pela vulnerabilidade e impacto na qualidade de vida acrescidas, decorrentes destas duas co-morbilidades.

Agradecimentos

À Profª Doutora Ana Isabel Lopes, agradeço o privilégio de me concedido a sua orientação na realização deste trabalho. Apresento um sincero agradecimento pelo seu apoio fulcral na concretização deste trabalho – a sua tutoria foi basilar em todas as componentes do mesmo.

Agradeço, ainda, à Profª Doutora Maria do Céu Machado, Diretora da Clínica Universitária de Pediatria – FML/Departamento de Pediatria de HSM-CHLN, por ter aceite a minha candidatura para a realização do Trabalho Final de Mestrado nesta área.

Por fim, agradeço à Sra. D. Paula Belmonte, secretária da Clínica Universitária de Pediatria, pela disponibilização de importantes fontes bibliográficas apresentadas no presente trabalho.

Nota: o presente trabalho final de mestrado não segue o novo acordo ortográfico.

Bibliografia

- [1] Husby S, Koletzko S, Korponay-Sazbó IR et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the diagnosis of Coeliac Disease. *JPGN*. 2012 (54): 136-160.

- [2] Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013; 62(1):43-52.

- [3] Gujral N, Freeman H and Thomson A. Celiac Disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(42): 6036–6059

- [4] Schumann M, Siegmund B, Schulzke JD et al. Celiac Disease: Role of the Epithelial Barrier. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jan 14;3(2):150-162.

- [5] Hill ID, Dirks MH, Liptak GS et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 40(1):1-19.

- [6] Kelly CP, Bai JC, Liu E et al. Advances in Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1175-86.

- [7] Ludvigsson J, Ludvigsson J, Ekbom A et al. Celiac Disease and risk of subsequent Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29: 2483–2488.

- [8] Hill I. Epidemiology, pathogenesis, and clinical manifestations of celiac disease in children. *UpToDate*. 2017. Acedido em Abril 2017.

- [9] Canova C, Pitter G, Ludvigsson JF et al. Celiac Disease and Risk of Autoimmune Disorders: A Population-Based Matched Birth Cohort Study. *J Pediatr*. 2016; 174:146-152.

- [10] Singh P, Arora S, Lal S et al. Risk of Celiac Disease in the First- and Second-Degree Relatives of Patients With Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(11):1539-48.

- [11] Valent F, Candido R, Faleschini E et al. The incidence rate and prevalence of pediatric type 1 diabetes mellitus (age 0–18) in the Italian region Friuli Venezia Giulia: population-based estimates through the analysis of health administrative databases. *Acta Diabetol.* 2016. 53:629–635
- [12] Krzewska A, Ben-Skowronek I. Effect of Associated Autoimmune Diseases on Type 1 Diabetes Mellitus Incidence and Metabolic Control in Children and Adolescents. *BioMed Research International.* 2016.
- [13] Weiss B, Pinhas-Hamiel O. Celiac Disease and Diabetes: when to test and treat. *JPGN.* 2017; 64: 175-179.
- [14] Glassford M. Recognizing type 1 diabetes mellitus in children & adolescents. *Nurse Practitioner.* 2017; 42 (6):16-22.
- [15] van Belle TL, Coppieters KT, von Herrath MG. Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. *Physiol Rev.* 2011;91(1):79-118.
- [16] Serena G, Camhi S, Sturgeon C et al. The Role of Gluten in Celiac Disease and Type 1 Diabetes. *Nutrients.* 2015 26;7(9):7143-62.
- [17] Atkinson M. The Pathogenesis and Natural History of Type 1 Diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012; 2(11): a007641.
- [18] American Diabetes association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. [Diabetes Care.](#) 2010 Jan; 33(Suppl 1): S62–S69.
- [19] Akirov A, Pinhas-Hamiel O. Co-occurrence of type 1 diabetes mellitus and celiac disease. *World J Diabetes.* 2015; 6(5): 707-714.
- [20] Assor E, Marcon MA, Hamilton N et al. Design of a dietary intervention to assess the impact of a gluten-free diet in a population with type 1 Diabetes and Celiac Disease. *BMC Gastroenterology.* 2015; (15):181-191.

- [21] Elfström P, Sundström J, Ludvigsson JF. Systematic review with meta-analysis: associations between coeliac disease and type 1 diabetes. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 40(10):1123-32
- [22] Singh P, Seth A, Kumar P Et al. Coexistence of celiac disease & type 1 diabetes mellitus in children. *Indian J Med Res.* 2017 ; 145(1): 28–32.
- [23] Levitsky L, Misra M. Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *UpToDate.* 2017. Acedido em Abril 2017.
- [24] Verbeke S, Cruchet SM, Gotteland RM et al. Tiempo de exposición al gluten y marcadores de riesgo de diabetes mellitus insulino dependiente en pacientes celíacos. *Rev Méd Chile.* 2004; 132: 979-984.
- [25] Diamanti A, Capriati T, Bizzarri C et al. Autoimmune diseases and celiac disease which came first: genotype or gluten? *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2015; 12(1): 67-77.
- [26] Kumar K, Rajadhyaksha M, Wortsman J. Celiac Disease-Associated Autoimmune Endocrinopathies. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001; 8(4): 678–685.
- [27] Ventura A, Neri E, Ughi C et al. Gluten-dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease. *J Pediatr.* 2000;137(2):263-5.
- [28] Frisk G, Hansson T, Dahlbom I et al. A unifying hypothesis on the development of type 1 diabetes and celiac disease: gluten consumption may be a shared causative factor. *Med Hypotheses.* 2008; 70(6):1207-9.
- [29] D'Annunzio G, Giannattasio A, Poggi E et al. β -Cell Autoimmunity in Pediatric Celiac Disease: The Case for Routine Screening? *Diabetes Care.* 2009. 32:254–256.
- [30] Watts T, Berti I, Sapone A et al. Role of the intestinal tight junction modulator zonulin in the pathogenesis of type I diabetes in BB diabetic-prone rats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(8):2916-21

- [31] Pocecco M, Ventura A. Coeliac disease and insulin-dependent diabetes mellitus—a casual association. *Acta Paediatrica*. 1995; 84:1432–1433.
- [32] Galli-Tsinopoulou A, Nousia-Arvanitakis S, Dracoulacos D et al. Autoantibodies Predicting Diabetes mellitus Type I in Celiac Disease. *Horm Res*. 1999;52(3):119-24.
- [33] Valerio G, Maiuri L, Troncone R et al. Severe clinical onset of diabetes and increased prevalence of other autoimmune diseases in children with coeliac disease diagnosed before diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2002; 45(12):1719-22.
- [34] Nadhem ON, Azeez G, Smalligan RD et al. Review and practice guidelines for celiac disease in 2014. *Postgrad Med*. 2015 ;127(3):259-65.
- [35] Mackinder M, Allison G, Svolos V et al. Nutritional Status, growth and disease management in children with single and dual diagnosis of type 1 diabetes mellitus and coeliac disease. *BMC Gastroenterology*. 2014; 99-107.
- [36] I. Sponzilli, G. Chiari, B. Iovane. Celiac disease in children with type 1 diabetes: impact of gluten free diet on diabetes management. *Acta Biomedica*. 2010; 81(3). 170-176.
- [37] Nunes-Silva JG, Nunes VS, Schwartz RP et al. Impact of type 1 diabetes mellitus and celiac disease on nutrition and quality of life. *Nutr Diabetes*. 2017 ; 7(1): 239-245.
- [38] Sud S, Marcon M, Assor E et al. Quality of life in children with diabetes and celiac disease: minimal impact of the ‘double diagnosis’. *Pediatric Diabetes*. 2012; 13: 163–169.
- [39] Pisa F. Impacto da associação Diabetes Mellitus tipo 1 e Doença Celíaca em idade pediátrica: um caso clínico. *Revista da Faculdade de Medicina* 2008.
- [40] Spijkerman M, Tan IL, Kolkman JJ et al. A large variety of clinical features and concomitant disorders in celiac disease – A cohort study in the Netherlands. *Dig Liver Dis*. 2016;48(5):499-505.

Anexos

Tabela 1 - Séries pediátricas publicadas no período 2002-2007 relativas à associação Diabetes Mellitus tipo1- Doença Celíaca, incluindo idade de diagnóstico, intervalo temporal entre o diagnóstico das duas patologias, período de *follow-up* após início de dieta sem glúten e o seu impacto no controlo metabólico e no crescimento, em idade pediátrica. [39]

Referências	Nº de indivíduos com a associação que foram submetidos a follow-up	Idade de diagnóstico de DM1 (anos)	Idade de diagnóstico de DC (anos)	Intervalo de latência entre o diagnóstico de 2 patologias (anos)	Período de Follow-up após início de DSG (meses)	HbA 1c	IMC	Altura
Saukkonen et al (2002) Finlândia	18	8 (0,8-15,4)	11,4 (5,9-18,7)	3,85 (1,1-7)	12	inalterada	aumentada	inalterada
Amin et al (2002) Reino Unido	11	8,1 (1,2-16,1)	13,8 (2,6-17,3)	4,2 (0,9-7,2)	48	reduzida	aumentada	inalterada
Saadah et al (2004) Australia	21	4 (0,9-9,9)	7,5 (1,6-12,9)	2,9 (0,2-10,8)	12	inalterada	aumentada	inalterada
Rami et al (2005) Áustria	98	6,5±4,1 (2,4-10,6)	10±5,4 (4,6-15,4)	-----	39±21	inalterada	reduzida	inalterada
Hansen et al (2006) Dinamarca	31	5,8 (0,7-12,7)	-----	-----	24	inalterada	aumentada	aumentada
Valletta et al (2007) Itália	27	8	-----	1,8 (0,1-23,9)	48	inalterada	inalterada	inalterada

Tabela 2 - Séries **mais recentes** publicadas relativas à associação Doença Celíaca - Diabetes Mellitus tipo1.

Referências	Tipo de estudo/ população	Nº de indivíduos avaliados	Nº indivíduos com associação DC - DM1	% da amostra com associação
Spijkerman M. et al (2016) Holanda [40]	Coorte	412	20	3.9
Canova C. et al (2016) Itália [29]	Coorte	1215	44	3.6

Figura 1 – Síntese das áreas clínicas em que uma dieta sem glúten tem impacto na associação entre DM1 e DC [13].



Figura 2 – Proposta de algoritmo para diagnóstico de DC em doentes com D1M [30].

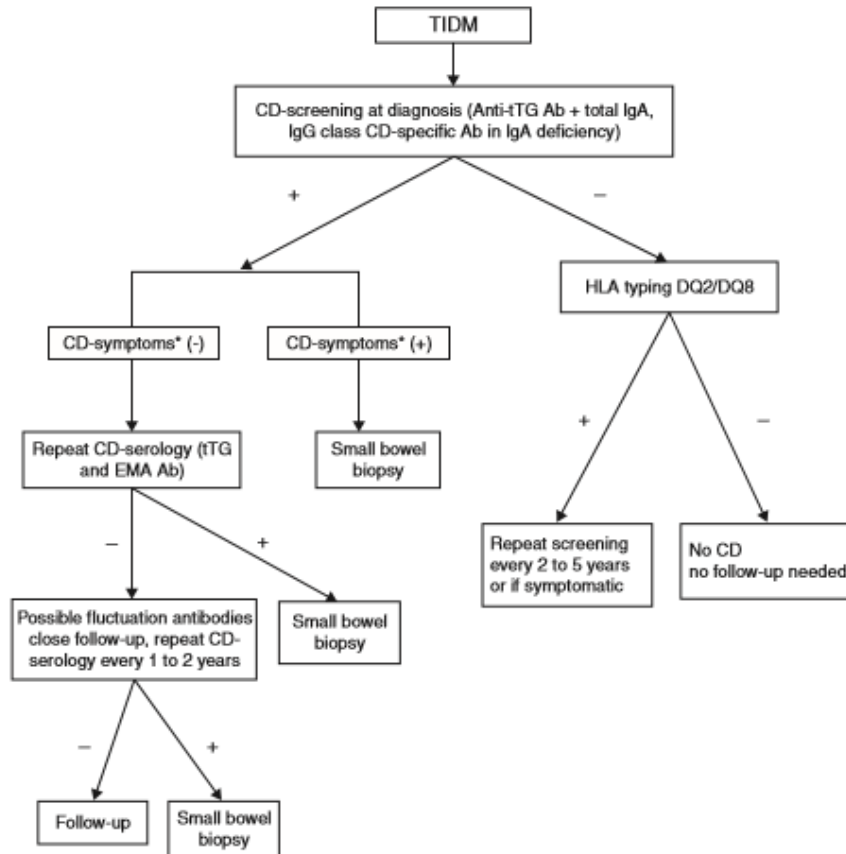


FIGURE 1. Suggested algorithm for diagnosis of celiac disease (CD) in type 1 diabetes mellitus (T1DM). The symbol “*” indicates gastrointestinal and extraintestinal features. DGP = deamidated gliadin antibodies; EMA = endomysium antibody; IgA = immunoglobulin A; IgG = immunoglobulin G; TGA = tissue transglutaminase; tTG = tissue transglutaminase.